Aus der Klinik für Augenerkrankungen der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Professor Dr. E. Schreck

Vergleich von p-Jodphenylalanin mit anderen Antimetaboliten bei der experimentellen Keratitis superficialis herpetica

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

Vorgelegt von
Heinrich Giesen
aus Kronach

1966

1966 № 265

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

Dekan: Professor Dr. Steinhardt
Referent: Priv.-Dozent Dr. J. Wollensak
Coreferent: Professor Dr. E. Schreck
Tag der mündlichen Prüfung: 25. 7. 1966

A. Einleitung

Die Behandlung der Herpes-simplex-Keratitis stellte schon immer ein therapeutisches Problem dar, drohen doch zahlreiche Komplikationen, dieser in trachomfreien Ländern häufigsten Virusaffektion der Hornhaut. Begünstigt durch Neigung zu Rezidiven, können ausgedehnte Vernarbungen der Cornea mit entsprechender Herabsetzung der Sehschärfe eintreten. Nachdem es gelungen war, das Herpes-simplex-Virus in die Gruppe der Desoxyribonucleinsäure (DNS)-Viren einzuordnen (*Russel*), ergab sich ein neuer Gesichtspunkt für die bislang rein symptomatische Behandlung dieser Erkrankung. So gelang es durch Einführung der Antimetaboliten *Wollensak* 1960 und *Kaufman* 1962 einen großen Fortschritt in der Therapie der Herpes-simplex-Keratitis zu erzielen. Dieser Erfolg wurde aber durch Komplikationen, die bei ihrer Anwendung auftraten, getrübt. (*Burns* 1963, *Reiser* 1963, *Wollensak* und *Klare* 1964). Daraus ergibt sich die Aufgabe, nach weiteren Behandlungsmöglichkeiten zu suchen und die zur Anwendung gelangenden Medikamente auf ihre Nebenwirkungen zu prüfen.

B. Experimentelle Untersuchungen

Zum Versuch dienten 1—2jährige Kaninchen, mit einem Gewicht von 1,5—3 kg. Die Hornhaut je eines Auges wurde nach vorhergehender Cocainanaesthesie entweder mit einem Trepan von 5 mm Durchmesser bis zu einer Tiefe von 0,1 mm oder mit einem Hockeymesser gitterartig eingeschnitten. Anschließend wurde die Hornhaut mit Herpes-simplex-Viren infiziert. Je nach Ansprechen der Infektion, deren Verlauf durch Anfärben der Hornhautläsionen mit Fluorescein verfolgt wurde, Beginn der Therapie nach 48 bzw. 64 Stunden. Tropfen und Salben wurden von 8—22 Uhr stündlich, nachts zweistündlich auf die Cornea und in den Bindehautsack gebracht. Es wurden folgende Substanzen geprüft:

1. Versuchsreihe:

a) 5-jodo-desoxyuridin = IUDR (Emanil Höchst) Tropfen 0,1 %

b) 1β-p-arabinofuranosylcytosin-HCl = Cytosinarabinosid (CA, Research Laboratories of the Upjohn Company Kalamazoo Michigan USA, Lot. No. 6939 BDA) Tropfen 0,1 %

c) DL-p-Fluorphenylalanin = FPA (California Corporation for Biochemical Research, Los Angeles, Nitrogen 7,77 %, Lot. No. 920751) Tropfen 0,3 %

d) p-Jodphenylalanin = IPA (Mann Research Laboratories INC Subsidiary of B. D. Laboratories INC New York NJ 1006) Tropfen 0,025 %

e) 1-Methyl-3-Allyl-4-Chlor-5-Propyl-Uracil (= Salbe 2, Fa. Robugen Eßlingen) Salbe 0,3 %

f) 1-Äthyl-3-Allyl-4-Chlor-5-Äthyl-Uracil (= Salbe 4, Fa. Robugen Eßlingen) Salbe 0,3 %

2. Versuchsreihe:

a) 5-jodo-2-desoxyuridin = IUDR (Idexur, Boehringer) Tropfen 0,1 %
Salbe 0,1 %

b) 1β-p-arabinofuranosylcytosin-HCl = Cytosinarabinosid = CA (s. o.) Tropfen 0,1 %

c) DL-p-Fluorphenylalanin = FPA (s. o.) Tropfen 0,3 %

d) p-Jodphenylalanin = IPA (s. o.) Salbe 0,3 %
versetzt mit $NaHCO_3$ 0,3 % Tropfen 0,1 %

3. Versuchsreihe:

a) 5-jodo-2-desoxyuridin = IUDR (Idexur, Boehringer) Salbe 0,1 %

b) 1β-p-arabinofuranosylcytosin-HCl = Cytosinarabinosid = CA (s. o.) Tropfen 0,1 %

c) DL-p-Fluorphenylalanin = FPA (s. o.) Salbe 0,3 %

d) p-Jodphenylalanin = IPA (s. o.) Salbe 0,3 %

Die Kontrolltiere wurden in gleichen Abständen mit physiologischer Kochsalzlösung getropft. In der 3. Versuchsreihe erhielt außerdem eine Tiergruppe eine Salbengrundlage (2,0 Paraffinum liquidum ad 50,0 Vaselinum album) instilliert. Sämtlichen Präparaten wurde Streptomycin 1,7 mg/ml und Penicillin 1700 E/ml zugesetzt. Die Lösungen setzte man bei Versuchsbeginn an und bewahrte sie, wie die Substanzen, im Kühlschrank bei 4° C auf. Frühere Untersuchungen hatten ergeben, daß Versuche zuverlässige und übersichtliche Ergebnisse liefern, wenn ein Präparat mindestens an drei infizierten Augen überprüft wird. Bei unseren Experimenten wurden Gruppen zu jeweils vier Tieren zusammengestellt.

Ergebnisse der eigenen Versuche:

1. In der ersten Versuchsreihe wird ein Herpes-simplex-Stamm (Tubs-Augenherpes) der 11. Passage vom 13. 4. 64 verwandt. 64 Stunden nach Infektion gelangen die Präparate zur Anwendung. Die Ausgangssituation findet ihre zeichnerische Darstellung in der obersten horizontalen Reihe der Abbildungen 1a und 1b. Hierbei kennzeichnet der Tuschekreis die Hornhaut-Lederhaut-Grenze. Die schwarzen Stellen bezeichnen die fluoresceinpositiven Hornhautpartien. Der erste horizontale Strich markiert den Beginn, der

zweite den Abbruch der Therapie. An den mit physiologischer Kochsalzlösung behandelten Tieren, kann man den unbeeinflußten Ablauf der Infektion erkennen. Unter IUDR heilen drei Augen ab, bei einem zeigt sich lediglich ein stark abgemildeter Verlauf. Cytosinarabinosid (CA) liefert ähnlich günstige Ergebnisse. Bei beiden Gruppen treten jedoch zum Teil noch unter der Behandlung Rezidive auf. Während 0,3 %ige FPA- und 0,025 %ige IPA-Lösung ein den Kontrollen vergleichbares Bild liefern, heilen unter Anwendung der Salbe 4 zwei Tiere ab, wogegen der Krankheitsverlauf der beiden anderen nicht beeinflußt werden kann. Man muß die rasche Abheilung dieser beiden Augen eventuell auf die recht schwache Ausgangsinfektion zurückführen. Unter Therapie mit Salbe 2 deutlich schwererer Verlauf der Keratitis im Vergleich zu den Kontrolltieren.

2. Bei der zweiten Versuchsreihe erfolgt die Infektion mit einem Herpes-simplex-Stamm, 14. Passage vom 31. 3. 1965 (Jasmin-Augenherpes); Therapiebeginn nach 48 Stunden. Die Ausgangssituation findet sich in der obersten Reihe der Abbildungen 2a und 2b. Da es nicht gelingt eine IPA-Lösung höherer Konzentration herzustellen, kommt IPA sowohl als Lösung 0,1 %, als auch als Salbe 0,3 % zur Anwendung. Unter IUDR — es besteht kein Unterschied zwischen wäßriger Lösung und Salbe — heilen die Tiere rasch ab, nur eines macht eine Ausnahme, doch gelingt es hier, die Ausbreitung der Infektion zu vermeiden. CA zeigt erneut mit IUDR vergleichbare Resultate. Auch diesmal treten bei beiden Medikamenten zum Teil recht massive Rezidive auf, die unter Narbenbildung abheilen. FPA kommt sechs Tage lang zur Anwendung. Der Verlauf ist im Vergleich zu den Kontrollen wesentlich milder. Eine Vernarbung kann nicht vollkommen verhindert werden. Die beiden IPA-Präparate zeigen recht unterschiedliche Ergebnisse. Während die 0,3 %ige Salbe zu rascher Abheilung führt, kann die 0,1 %ige Lösung die Krankheit kaum beeinflussen. 88 Stunden nach Behandlungsbeginn werden zwei Tiere (Nr. 64 und 67) von der Behandlung mit IPA-Tropfen auf IPA-Salbe umgestellt. In einem Fall kommt es zu rascher Heilung. Im Gegensatz zu den Kontrollaugen treten bei dieser Medikamentation keine Narben auf.

3. Dritte Versuchsreihe. (Abb. 3a und 3b) Verwandt wird Herpes-simplex, Stamm Gebauer, 19. Passage vom 18. 5. 1965. Therapiebeginn 48 Stunden nach Infektion. Um einen etwaigen günstigen Einfluß der Salbengrundlage auszuschließen, wird eine Kontrollgruppe mit der Salbengrundlage (2,0 Paraffinum liquidum ad 50,0 Vaselinum album) behandelt. Ab dem dritten Tag werden die Salben auch tagsüber nur zweistündlich verabreicht. Zwischen beiden Kontrollgruppen ist kein sicherer Verlaufsunterschied zu erkennen. IUDR und CA beeinflussen die Hornhautaffektion erneut günstig. Mit Ausnahme eines Auges bringt die 0,3 %ige IPA-Salbe die Keratitis zur Abheilung.

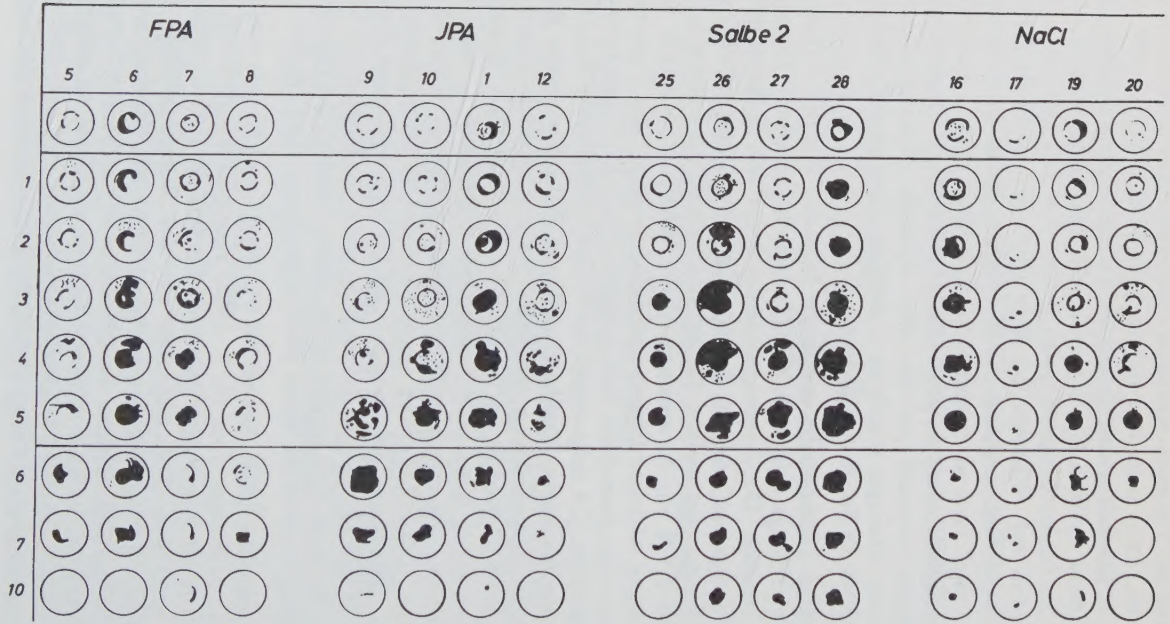

Abb. 1 a) Experimentelle Infektion der Cornea von Kaninchen (Kennummer der Tiere durch die Ziffern der zweiten horizontalen Zeile von oben bezeichnet) mit Herpes-simplex-Virus. Einsetzen der oben angeschriebenen Therapie nach 64 Stunden, Ende nach 5 Tagen (jeweils markiert durch horizontale Linien), Tage der Behandlung dargestellt durch die senkrechte Zahlenreihe am linken Bildrand. Fluoresceinpositive Stellen schwarz. Limbus corneae als Kreis eingezeichnet.

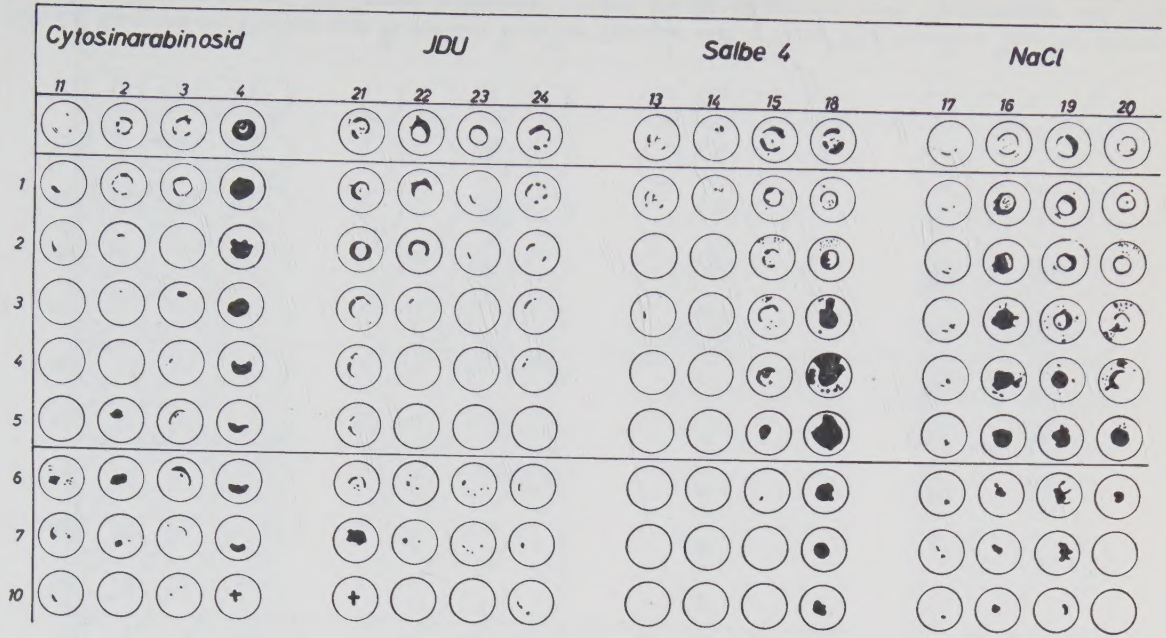

Abb. 1 b) Siehe Legende zu Abb. 1 a

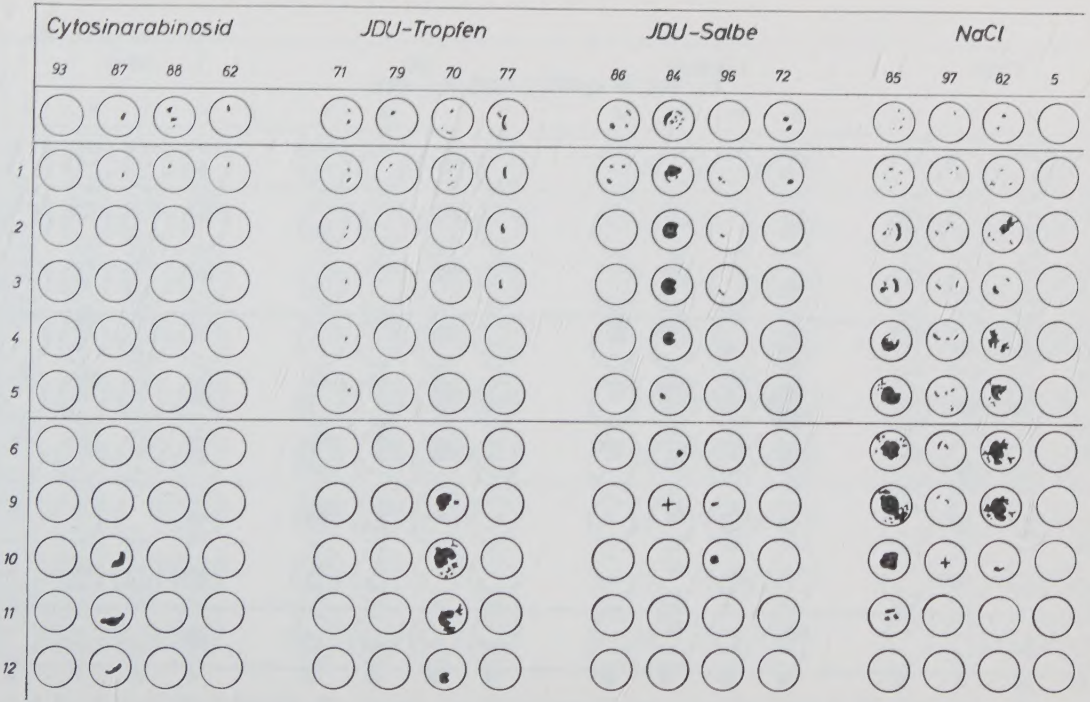

Abb. 2 a) Einsetzen der Therapie nach 48 Stunden. Ende der Therapie nach 5 Tagen. FPA kommt 6 Tage zur Anwendung. Zwei Tiere aus der mit IPA-Tropfen behandelten Gruppe werden 88 Stunden nach Therapiebeginn auf IPA-Salbe umgestellt (Kennzeichnung durch Pfeile). Außerdem wurden alle vier Tiere dieser Gruppe einen Tag länger behandelt. Weiteres siehe Legende zu Abb. 1 a.

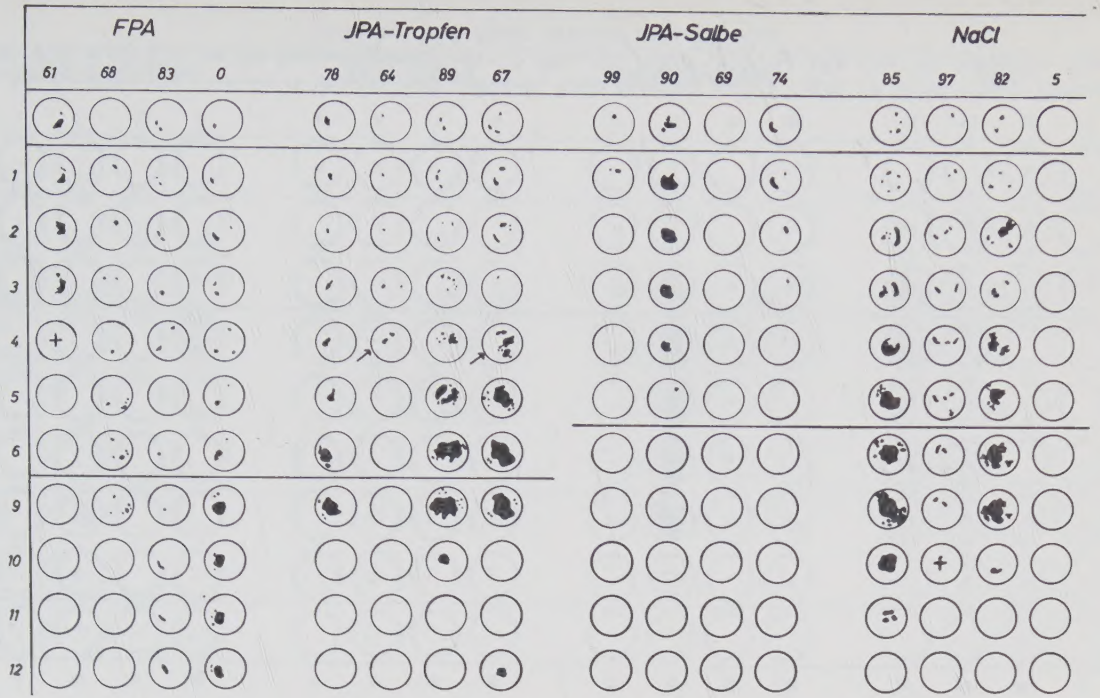

Abb. 2 b) Siehe Legende zu Abb. 2 a

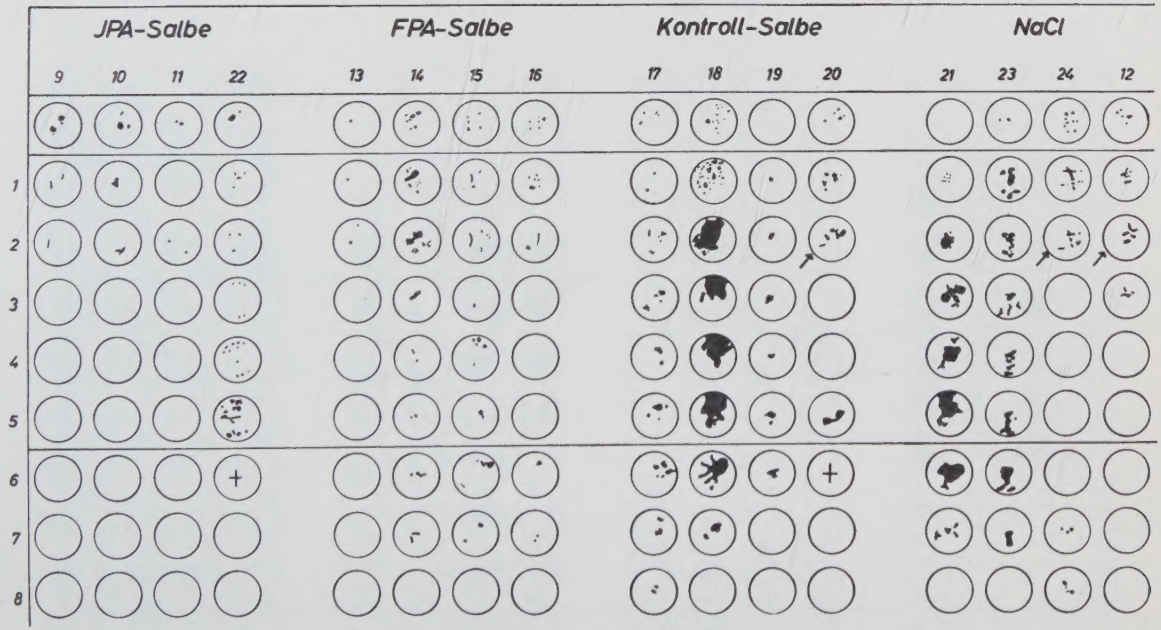

Abb. 3 a) Einsetzen der Therapie 48 Stunden nach Infektion. Ende derselben nach 5 Tagen. 24 Stunden nach Therapiebeginn wird je ein Tier aus den Kontrollgruppen mit CA (Nr. 20), IUDR (Nr. 24), IPA (Nr. 12) behandelt. Kennzeichnung durch Pfeile. Weiteres siehe Abb. 1 a.

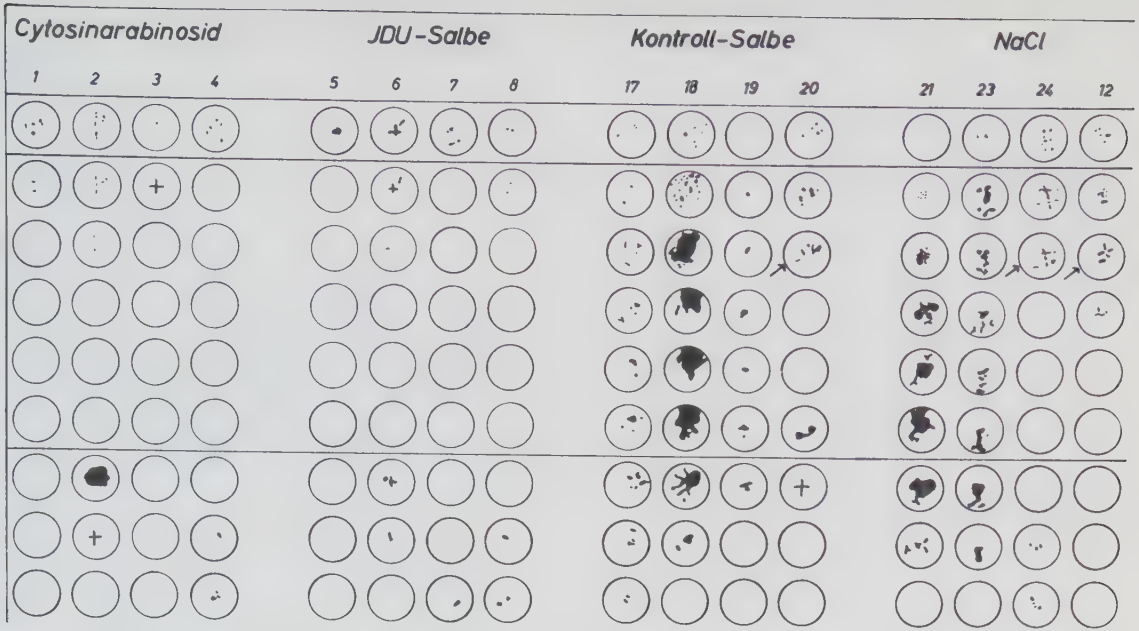

Abb. 3 b) Siehe Legende zu Abb. 3 a

FPA, das diesmal als 0,3 %ige Salbe zur Anwendung kommt, bringt zwei Tiere zur Abheilung, während bei den anderen beiden die Ausbreitung der Infektion verhindert werden kann. Um die Wirkung der Antimetaboliten bei einer bereits älteren Erkrankung zu überprüfen, werden aus den Kontrollgruppen jeweils ein Tier auf IUDR (Nr. 24), CA (Nr. 20) und IPA (Nr. 12) umgestellt. Alle heilen sofort ab. Während auch diesmal unter IPA-Salbe keine Rezidive auftreten, kommt es nach Absetzen des IUDR und CA in zwei bzw. drei Fällen zu einem Wiederaufflackern der Infektion. Es bleiben zum Teil schwerste Hornhautschädigungen zurück.

Sämtliche Augen zeigen bei Therapiebeginn ganz erhebliche conjunctivale Reizungen, die bei Verabreichung von IUDR, CA, IPA-Salbe und FPA im Gegensatz zu den Kontrollaugen rasch zurückgehen. Bei Instillation von IUDR und CA treten wohl auf Grund der großen Neigung zu Rezidiven häufig Trübungen und Vernarbungen der Cornea auf. Unter IPA-Salbe kann eine solche Komplikation nur in einem Falle beobachtet werden. Obwohl in den meisten Fällen die Behandlung mit FPA vor einer vollständigen Abheilung abgebrochen wird, bleiben wesentlich geringere, dauernde Hornhautschädigungen zurück, als bei den Kontrollaugen.

C. Diskussion der eigenen Untersuchungen

Unsere tierexperimentellen Untersuchungen zeigen, daß sowohl IUDR, CA und IPA bei den verschiedenen, geprüften Stämmen des Herpes-simplex mit Einschränkungen eine gute therapeutische Wirkung besitzen. Wenn auch der Einfluß des FPA nicht so augenscheinlich ist, darf doch das Hintanhalten der Infektionsausbreitung als ein günstiger Effekt bewertet werden. Substanz 4 zeigt keinen sicheren Erfolg, während Substanz 2 sich eher ungünstig auf den Verlauf der Keratitis auswirkt. Unsere therapeutischen Erfahrungen mit IUDR stehen in guter Übereinstimmung mit denen anderer Autoren. (*Kaufman* et al. 1962, *Perkins* et al. 1962, *Kaufman* und *Maloney* 1963, *Thiel* und *Wacker* 1963, *Laibson* et al. 1963, *Hoffmann* und *Seeger* 1964, *Force* et al. 1964, *Graeber* 1964, *Wollensak* und *Klare* 1964.) Es ergibt sich kein sicherer Unterschied zwischen Anwendung von IUDR als Salbe oder als wäßrige Lösung (*Wollensak* und *Klare* 1964). Eine wesentliche Komplikation der Keratitis herpetica, das Rezidiv, kann nicht mit Sicherheit ausgeschaltet werden. Zahlreiche Autoren machen hierfür ein zu frühes Absetzen des Medikamentes verantwortlich. (*Focosi* et al. 1963, *Gordon* und *Karnofsky* 1963, *Corwin* et al. 1963, *Graeber* 1964, *Küchle* und *Kunze* 1964, *Kurus* 1964). *Hoffmann* und *Seeger* (1964) sind der Ansicht, daß trotz Abheilung des Hornhautdefektes noch genügend Viren, die sich zum Teil auf der Cornea

selbst gehalten haben, zum anderen Teil aber entlang der nn.ciliares ascendiert sind, vorhanden sind, um eine neue Infektion aufleben zu lassen. Die Viren können nur intrazellulär fortbestehen, indem sie von der Wirtszelle das Enzymsystem zur Verfügung gestellt bekommen. Die thyminanaloge Substanz IUDR greift direkt in den Nukleinsäurestoffwechsel der Zelle ein. Es bieten sich zwei Angriffspunkte: Einmal wirkt IUDR hemmend auf die Phosphorilierung von Thymidin, andererseits wird es an Stelle des Thymins in die Desoxyribonucleinsäure (DNS) eingebaut. Es entsteht somit eine jodhaltige DNS (*Kröger* 1964). Die DNS ist Trägerin der genetischen Informationen und reguliert somit die Synthese der Enzyme und Proteine. Durch Fehlinformationen der jodierten DNS treten Störungen in der Virussynthese auf. Nach Absetzen der Therapie wird im Falle eines Zurückwanderns der Viren erneut normale DNS angeboten, so daß die Infektion wieder aufflackern kann. In unseren Versuchen treten unter IUDR Rezidive auf, obwohl die Behandlung zum Teil vier Tage lang nach erfolgter Abheilung fortgesetzt wird.

1962 berichteten *Kaufman* und *Maloney* zum ersten Male über gute Ergebnisse mit Cytosinarabinosid (CA) bei der Keratitis herpetica. Es stellt ähnlich dem IUDR eine Vorstufe der DNS dar und ist in der Lage den normalen Aufbau der DNS zu blockieren (*Johnson* und *Jervey* 1964). Beide Autoren konnten in ihren Versuchen keinen Unterschied zum IUDR in der Wirkung feststellen, doch soll sich CA besonders bei einer Mitbeteiligung des Stromas bewährt haben, was sie auf eine bessere Löslichkeit und höhere Stabilität dieser Lösung zurückführen. Ähnlich dem IUDR zeigt auch CA eine große Neigung zu Rezidiven (*Underwood* 1962).

FPA gehört zu den ersten Antimetaboliten, die in die Behandlung der Herpes-simplex-Keratitis eingeführt wurden (*Wollensak* 1960). Es ist ein Aminosäurenantagonist und greift nicht direkt in den Nukleinstoffwechsel der Zelle ein (*Zimmermann* und *Schäfer* 1960, *Scholtissek* und *Rott* 1961). Im Verlauf der normalen Synthese des Herpes-simplex-Virus kommt es zur Bildung von drei Teilchenarten: DNS-haltige Binnenkörperchen, inkomplette und komplette Elementarkörperchen. *Falke* (1962) fand bei dem von ihm untersuchten Herpes-Lenette-Stamm als zytopathischen Effekt eine Lysis der Einzelzellen und Bildung von „kleinen" Riesenzellen. Nach *Wilcox* et al. (1963) und *Wecker* et al. (1961) vermag FPA in den Vermehrungsmechanismus der Viren an zwei Stellen einzugreifen. Erstens beeinflußt es die Enzymproduktion, welche der gesteigerten Synthese von spezifischen Virusmakromolekülen dient. Zweitens wird durch FPA ein „falsches" Virusprotein gebildet, das seine Funktion nicht erfüllen kann. FPA hemmt die Synthese in zwei Empfindlichkeitsstufen: 1. Unter dem Einfluß von niedrigen Dosen FPA wird zwar die Virusmenge auf 1 % herabgesetzt, der zytopathische Effekt

nimmt jedoch eher zu und äußert sich nicht mehr in einer Zytolyse und Bildung von „kleinen" Riesenzellen, sondern es entstehen großflächige Zellen mit Tausenden von Kernen. 2. Erst bei höheren therapeutischen Dosen wird auch diese Zellbildung wirkungsvoll gehemmt. In früheren Untersuchungen konnte, nachdem eine 0,1 %ige FPA-Lösung wirkungslos war, mit einer höheren Konzentration (0,3 %) schlagartig eine günstige Wirkung erzielt werden (*Wollensak* 1963). In unseren Versuchen gelingt es unter Instillation von 0,3 %igem FPA zwar nicht die Infektion sicher zur Abheilung zu bringen, doch läßt sich auf Grund des wesentlich milderen Verlaufes der Keratitis, als nach den Kontrollen zu erwarten gewesen wäre, ein sicherer günstiger Einfluß dieser Substanz annehmen. Somit können frühere Untersuchungen bestätigt werden (*Wollensak* 1960, *Wollensak* 1963, *Wollensak* und *Klare* 1964, *Schmidt* 1965). Es kann kein sicherer Unterschied zwischen der wäßrigen Lösung und der Salbe festgestellt werden. Auf Grund der Beobachtungen, daß die fluorsubstituierte, thyminanaloge Substanz FUDR bei der experimentellen Herpes-simplex-Keratitis im Gegensatz zum IUDR keine therapeutische Wirkung entfaltet (*Wollensak* 1963), ist es naheliegend, die Ursache in der unterschiedlichen Hydrathülle des Fluor- und Jodatomes zu suchen. Dies dürfte auch für halogenierte Aminosäuren zutreffen. Da IPA ebenso wie FPA einen reinen Aminosäurenantagonisten darstellt, liegt der Schluß nahe, die an FPA erhobenen Befunde auf IPA zu übertragen. Ähnlich dem FPA erweisen sich wäßrige Lösungen zu 0,025 % und 0,1 % als wirkungslos, und der Verlauf der Infektion weicht nicht von dem der Kontrolltiere ab. Die 0,3 %ige Salbe führt dagegen zu rascher Abheilung, vergleichbar mit IUDR und CA. Selbst zwei Fälle von Keratitis herpetica, die erst 96 bzw. 116 Stunden nach Infektion behandelt werden, kommen rasch zur Abheilung. Es treten im Gegensatz zu den beiden thyminanalogen Substanzen keine Rezidive oder andere Komplikationen auf.

Über den Wirkungsmechanismus des 1-Methyl-3-Allyl-4-Chlor-5-Propyl-Uracil (Salbe 2) liegen bisher keine Untersuchungen vor. Doch dürfte das substituierte Uracil an Stelle des normalen Uracils in die Ribonucleinsäure eingebaut werden. Die Desoxyribonucleinsäure scheint nicht beeinflußt zu werden. Der Einbau des veränderten Uracils in die RNS würde somit zu einer falschen Proteinsynthese führen, ohne die genetische Information der DNS zu beeinträchtigen. Analoges würde für Substanz 4 zutreffen. Wenn sich auch nach unseren Befunden keine eindeutige therapeutische Wirkung dieser Substanzen ergibt, kann vielleicht ihr Strukturaufbau Hinweise auf der Suche nach anderen wirksamen Antimetaboliten geben.

D. Vergleich mit klinischen Ergebnissen in der Literatur

Die Ergebnisse der Medikamente bei experimenteller Herpes-keratitis am Kaninchenauge lassen sich durchaus auf menschliche Verhältnisse übertragen (*Kaufman* 1963). Deshalb ist es nun interessant, obenstehende Beobachtungen mit Berichten über klinische Erfahrungen zu vergleichen.

So finden sich in der Literatur zahlreiche Berichte über ein erfolgreiches Angehen der Herpes-simplex-Keratitis mit IUDR am menschlichen Auge. (*Kaufman* et al. 1962, *Zintz* und *Vivell* 1963, *Maxwell* 1963, *Havener* und *Wachtel* 1963, *Force* et al. 1964, *Stepanik* 1964, *Reim* 1964, *Küchle* und *Kunze* 1964.) Dagegen beschreiben *Luntz* und *Mac Callum* (1963) einen Doppelblindversuch an 22 Patienten, in dem sie keinen sicheren Unterschied zwischen IUDR und einem Placebo feststellen konnten. Auch *Mackenzie* (1964) fand in einem Therapievergleich bei 80 Fällen eine eindeutige Überlegenheit der klassischen Methode (Karbolisation mit Chemotherapie) gegenüber IUDR. Übereinstimmend damit verneinen *Ey* et al. (1964) und *Branchetti* und *Wittmer* (1963) einen günstigen Einfluß des IUDR. Weit skeptischer sind die Berichte über die Anwendung bei chronischen Erkrankungen und bei Mitbeteiligung des Stromas (*Burns* 1963, *Küchle* und *Kunze* 1964, *Kaufman* et al. 1963, *Sampimon* 1963). Lediglich *Maxwell* (1963) berichtet bei diesen Fällen von guten Erfolgen. Einige Autoren schlagen in solchen Fällen Kombination mit Cortison vor (*Kaufman* und *Maloney* 1962, *Havener* und *Wachtel* 1963, *Thiel* und *Wacker* 1963). Eigene tierexperimentelle Untersuchungen lassen von einer solchen Kombinationstherapie abraten (*Wollensak* und *Klare* 1964). Übereinstimmend mit den Versuchsergebnissen liegen zahlreiche Berichte über die große Rezidivgefahr nach Absetzen von IUDR vor. Sie wird von den Autoren in der Regel auf ein zu frühes Therapieende zurückgeführt (*Kaufman* et al. 1962, *Focosi* et al. 1963, *Kurus* 1964). Über Cytosinarabinosid liegen nur experimentelle Ergebnisse vor. Eigene frühere klinische Erfahrungen mit FPA konnten die experimentellen Ergebnisse weitgehend bestätigen (*Wollensak* 1963). Über die mit Jod substituierte analoge Verbindung IPA liegen aus verständlichen Gründen noch keine Berichte vor.

Nach den Erfolgen der Antimetaboliten bei der Herpes-simplex-Keratitis, sowohl in der tierexperimentellen als auch in der klinischen Anwendung, stellen sie zweifellos eine wesentliche Bereicherung der Möglichkeiten zur Bekämpfung dieser Hornhautaffektionen dar. Um eine vollkommene Wertschätzung dieser Therapie abgeben zu können, bleibt zu erwägen, in wie weit sie zu Nebenwirkungen führen kann. Ist es doch Voraussetzung eines jeden Heilmittels, daß es nicht toxisch wirkt, und die Möglichkeit einer dauernden Schädigung ausgeschlossen ist. Während einige Autoren selbst bei monatelanger Anwendung von IUDR keine nachteilige hemmende Wirkung auf die

Hornhautregeneration feststellen konnten (*Kaufman* et al. 1962, *Laibson* et al. 1963, *Mackenzie* 1964, *Graeber* 1964), ergaben experimentelle Untersuchungen wiederholt eine deutliche Verzögerung bei der Abheilung von Hornhautläsionen (*Wollensak* und *Kypke* 1964, *Herrmann* 1965). Über einstimmend äußerten *Corrigan* et al. (1962), *Luntz* und *Mac Callum* (1963), *Zintz* und *Vivell* (1963), *Ey* et al. (1964), *Wollensak* (1960) auf Grund klinischer Beobachtungen den Verdacht, daß die Epithelregeneration bzw. die Wundheilung der Cornea durch IUDR beeinträchtigt werden könnte. Von weit entscheidender Bedeutung dürften hingegen Nebenwirkungen sein, die bei Resorption von IUDR zu befürchten sind. Wie bereits ausgeführt, greifen die Antimetaboliten IUDR und CA direkt in den DNS-Stoffwechsel der Wirtszelle ein. Auf diesem Wege könnte es zu Veränderungen am genetischen Material der Zelle kommen. Nach *Murphy* (1960) stellt die thyminanaloge Substanz FUDR eines der zuverlässigsten Teratogene dar, die er geprüft hatte. Eine ausreichende Resorption dieser Substanz durch den Bindehautsack bzw. durch die Schleimhaut der abführenden Tränenwege und damit ein Abtransport vom beabsichtigten Wirkungsort wäre denkbar (*Wollensak* 1963, *Wollensak* und *Kypke* 1964). Eine besondere Gefährdung würde natürlich die von *Sampimon* (1963) angegebene Dauertropfinfusion dieses Medikamentes in den Fornix inferior conjunctivae oder die subconjunctivale Injektion bzw. das Augenbad nach *Küchle* und *Kunze* (1963) darstellen. Es wäre möglich, daß diese eventuell teratogenen Substanzen in blutbildenden Geweben oder in Keimdrüsen gespeichert werden und so zu unangenehmen Komplikationen führen können. Auf Grund des im Prinzip gleichen Wirkungsmechanismus sind dieselben kritischen Überlegungen für das CA anzustellen.

IPA und FPA dürften hingegen die einzigen antimetabolen Substanzen sein, die keine mutagenen oder cancerogenen Wirkungen erwarten lassen. Als Aminosäurenantagonisten haben sie keinen Einfluß auf die DNS-Synthese der Zelle. Solche Substanzen entfalten nach *Röhrborn* (1960) keine chemogenetische Wirkung. Auch erbrachten experimentelle Untersuchungen keine Verzögerung der Epithelregeneration der Kaninchenhornhaut (*Wollensak* und *Kypke* 1964, *Hermann* 1965).

Vor allem auf Grund der Ungewißheit über Nebenwirkungen der Antimetaboliten ist vor einer kritiklosen Anwendung bei der Keratitis herpetica zu warnen, zumal eine eventuell gleichermaßen günstige Beeinflussung mit herkömmlicher, symptomatischer Therapie erreicht werden kann.

E. Zusammenfassung

Es wird über Untersuchungen zur Therapie der experimentellen Herpes-simplex-Keratitis beim Kaninchen berichtet. Bei lokaler Anwendung zeigen 5-jodo-2-desoxyuridin (IUDR), lß-p-arabinofuranosylcytosin (CA), p-Jodphenylalanin und mit Einschränkungen auch p-Fluorphenylalanin gute therapeutische Wirkung. Die beiden überprüften Uracilderivate gewinnen dagegen kaum einen günstigen Einfluß auf den herpetischen Prozeß. Während es bei Anwendung des IUDR und CA zu Rezidiven und häufig zu Narbenbildungen kommt, gelangen unter IPA und FPA solche Komplikationen nicht zur Beobachtung. Besonders wird auf die möglichen Nebenwirkungen des IUDR und CA auf Grund ihres Wirkungsmechanismus am Ort der lokalen Anwendung und auf eventuelle Fernschädigung am genetischen Apparat hingewiesen. Bei Verabreichung von IPA und FPA erscheinen solche Komplikationen nicht als möglich.

Literatur

Branchetti und *Wittmer:* Herpes simplex Keratitis. Ophthalmologica (Basel) 147, 251—256 (1963)

Burn: A double blind study of IDU in human herpes simplex keratitis. Arch. Ophthal. 70, 381—384 (1963)

Corrigan: Treatment of dendritic corneal ulceration. Brit. med. J. 1962 II 304—305

Corwin, Okumoto, Thygeson and *Jawetz:* IDU in experimental herpes keratitis. Amer. J. Ophthal. 55, 225—229 (1963)

Ey, Hughes, Holmes, Deinhardt: Clinical and Laboratory Evaluations of IDU Therapie in Herpes Simplex Keratitis. Arch. Ophthal. 71, 325—331 (1964)

Falke: Die Hemmung der Synthese des Herpes-Simplex-Virus durch p-FPA. III. Intern. Kongr. f. Chemoth. Stuttgart 1963, Thieme Verlag Stuttgart

Gordon and *Karnofsky:* Chemotherapy of herpes simplex keratitis. Amer. J. Ophthal. 55, 229—237 (1963)

Graeber: Tierexperimentelle und klinische Erfahrungen mit der IUDR-Behandlung des Herpes Corneae. Klin. Mbl. Augenheilk. 144, 75 (1964)

Havener and *Wachtel:* IDU-therapy of herpetic keratitis. Amer. J. Ophthal 55, 234—237 (1963)

Force, Stewart, Haff: Herpes simplex skin infection in rabbits. Effect of IDU. Virology 23, 363—369 (1964)

Focosi, Lepri, Andreani und *Parducci:* Our present experience with 5-iodo-2-deoxyuridine in ophthalmology. Ophthalmologica (Basel) 146, 199—268 (1963)

Herrmann: Dissert. in Druck (1965)

Hoffmann: Vorläufige Erfahrungen mit IUDR bei der Behandlung herpetischer Hornhautaffektionen. Klin. Mbl. Augenheilk. 144, 480 (1964)

—, und *Seeger:* Die experimentelle Herpes-simplex-Keratitis beim Kaninchen. Klin. Mbl. Augenheilk. 144, 64—74 (1964)

Johnson and *Jervey:* Adenine Arabinosid and 5-Mercaptouracil in Herpes-Keratitis. Arch. Ophthal. 72, 826—829 (1964)

Kaufman: Chemotherapy of virus disease. Chemotherapia (Basel) 7, 1—16 (1963)

—, and *Maloney:* Experimental herpes simplex keratitis. The effect of corticosteroids and epithelial curettage. Arch. Ophthal. 66, 99—102 (1961)

—, IDU and Hydrocortison in experimental herpes keratitis. Arch. Ophthal. 68, 235—239 (1962)

—, *Martola, Dohlman:* Use of 5-iodo-2-deoxyuridine (IDU) in treatment of herpes simplex keratitis. Arch. Ophthal. 68, 235—239 (1962)

—, —, —: Herpes simplex treatment with IDU and corticosteroids. Arch. Ophthal. 69, 468 (1963)

—, *Nesburn* and *Maloney:* IDU therapy of herpes simplex. Arch. Ophthal. 67, 583—591 (1962)

Küchle und *Kunze:* Erfahrungen mit IUDR bei Virusaffektionen der Hornhaut. Klin. Mbl. Augenheilk. 144, 490 (1964)

Kurus: Über Behandlungserfolge des Herpes Corneae mit Joduracildesoxyribosid (IUDR). Klin. Mbl. Augenheilk. 144, 733 (1964)

Laibson, Serey and *Leopold:* Treatment of herpetic keratitis with 5-iodo-2-deoxyuridine (IDU). Arch. Ophthal. 70, 52—58 (1963)

Luntz and *Mac Callum:* Treatment of herpes keratitis with IDU. Brit. J. Ophthal. 47, 449—456 (1963)

Mackenzie: A Comparison of IDU Solution, IDU Ointment and Carbolization in the Treatment of Dendritic Corneal Ulcer. Brit. J. Ophthal. 48, 274 (1964)

Maxwell: Treatment of corneal disease with 5-jodo-2-deoxyuridine (IDU). Amer. J. Ophthal. 55, 237—238 (1963)

Reim: Erfahrungen über die Anwendung und die Haltbarkeit von 5-Joduracildesoxyribosid (IUDR). Klin. Mbl. Augenheilk. 144, 87—92 (1964)

Röhrborn: Chemische Konstitution und mutagene Wirkung. Klassefizierungsversuch chemischer Mutagene. Experientia (Basel) 16, 523—529 (1960)

Russel: Zit. nach *Thiel* et al. Klin. Mbl. Augenheilk. 141, 94 (1962)

Sampimon: New ways of treatment keratitis herpetica. Ophthalmologica (Basel) 146, 314—320 (1963)

Schmidt: Dissert. in Druck (1965)

Scholtissek and *Rott:* Influence of p-Fluorphenylalanine on the Production of viral ribonucleic acid and on the utilizability of viral protein during multiplication of fowl-plague virus. Nature (Lond.) 191, 1023—1024 (1961)

Stepanik: Der Heilverlauf des Herpes simplex Corneae unter der Behandlung mit Joduracildesoxyribosid (IUDR). Klin. Mbl. Augenheilk. 144, 58 (1964)

Thiel und *Wacker:* Die Behandlung der Keratitis herpetica mit thyminalogen Verbindungen. Klin. Mbl. Augenheilk. 141, 94 (1962)

Underwood: Activity of lß-D-arabinosylcytosine hydrochloride against herpes simplex keratitis. Proc. soc. exp. Biol. (New York) III, 660—664 (1962)

Wecker and *Schonne:* Inhibition of viral RNA synthesis by parafluorphenylalanine. Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.) 47, 278-282 (1961)

Wilcox and *Ginsberg:* Protein synthesis in type 5 adenovirus infected cells. Effect of p-FPA on the synthesis of protein, nucleic acids and infectious virus. Virology 20, 269—280 (1963)

Wollensak: Neuere Gesichtspunkte zur Therapie des Herpes corneae. Tagg. d. Bayer. Augenärzte München 1960. Klin Mbl. Augenheilk. 138, 588 (1961)

—: Antimetaboliten zur Therapie der Viruserkrankungen der Binde- und Hornhaut. III. Intern. Kongr. f. Chemoth. Stuttgart 1963. Thieme Verlag Stuttgart 822—827

—: Weitere Erfahrungen mit Antimetaboliten bei Keratitis herpetica (einschließlich IDU). Tagg. d. Bayer. Augenärzte Erlangen 1963. Klin. Mbl. Augenheilk. 144, 617—618 (1964)

—, und *Klare:* Untersuchungen zur Therapie der experimentellen Keratitis superficialis herpetica. V. Graefes Arch. Ophthal. 167, 214—224 (1964)

—, und *Kypke:* Hemmung von Epithelregeneration und cornealer Wundheilung beim Kaninchen durch Antimetaboliten. V. Graefes Arch. Ophthal. 168, 102—115 (1965)

Zimmermann und *Schäfer:* Effect of p-Fluorphenylalanin on fowl plague virus multiplication. Virology II, 676—698 (1960)

Zintz and *Vivell:* Neue Wege in der Behandlung herpetischer Hornhauterkrankungen. Ophthalmologica (Basel) 145, 320—327 (1963)

Zebisch: Dissert. in Druck (1965)

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Oberarzt Privatdozent Dr. med. J. Wollensak für die Überlassung des Themas und die sehr wertvollen Hinweise während der Arbeit, ebenso auch für sein jederzeit überaus freundliches Entgegenkommen in allen arbeitstechnischen Problemen.

Lebenslauf

Am 2. 7. 1941 wurde ich, Heinrich Karl Rudolf Giesen in Kronach als Sohn des praktischen Arztes Dr. med. Heinrich Giesen und seiner Frau Margarete, geb. Sartorius als zweites von vier Kindern geboren. Von September 1947 bis Juli 1951 besuchte ich die evangelische Volksschule in Kronach. Im Herbst 1951 bestand ich die Aufnahmeprüfung an der Oberrealschule in Kronach, wo ich auch im Juli 1960 die Reifeprüfung ablegte. Im November 1960 begann ich an der Friedrich-Alexander-Universität zu Erlangen das Medizinstudium. Dort legte ich im Juli 1961 die naturwissenschaftliche, und im Mai 1963 die ärztliche Vorprüfung ab. Nachdem ich auch das erste klinische Semester in Erlangen verbrachte, belegte ich das Wintersemester 1963/64 und das Sommersemester 1964 in Innsbruck. Seit dem Wintersemester 1964/65 führte ich das Medizinstudium an der Universität Erlangen fort, wo ich am 7. 7. 1966 das medizinische Staatsexamen bestand.

AUMÜLLER KG REGENSBURG